

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 12 mg alemtuzumaba v 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab je monoklonsko protitelo pridobljeno s tehniko rekombinantne DNA iz suspenzijske kulture celic sesalca (jajčnika kitajskega hrčka) v hranljivem gojišču.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na infuzijo, kar v bistvu pomeni »brez kalija«.
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na infuzijo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)
Bister, brezbarven do rahlo rumen koncentrat s pH 7,0 - 7,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LEMTRADA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS), ki imajo aktivno bolezen glede na klinične značilnosti ali značilnosti na slikanjih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom LEMTRADA mora uvesti in nadzirati nevrolog z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z multiplo sklerozo (MS). Na voljo naj bodo specialisti in oprema za pravočasno diagnostiko in obravnavo najpogostejših neželenih učinkov, predvsem avtoimunskih stanj in okužb.

Na voljo morajo biti sredstva za ukrepanje v primeru preobčutljivosti in/ali anafilaktičnih reakcij.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom LEMTRADA, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika in vodič za bolnike. Obvestiti jih je treba o tveganjih zdravila LEMTRADA (glejte tudi navodilo za uporabo).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek alemtuzumaba je 12 mg/dan in se daje z intravensko infuzijo v 2 začetnih ciklih zdravljenja z do 2 dodatnima cikloma zdravljenja, če je potrebno.

Začetno zdravljenje z 2 cikloma:

- Prvi cikel zdravljenja: 12 mg/dan 5 zaporednih dni (skupni odmerek 60 mg)
- Drugi cikel zdravljenja: 12 mg/dan 3 zaporedne dni (skupni odmerek 36 mg), ki se daje 12 mesecev po prvem ciklu zdravljenja.

Razmisliti je mogoče o največ dveh dodatnih ciklih zdravljenja, kot je potrebno (glejte poglavje 5.1):

- Tretji ali četrti cikel: 12 mg/dan 3 dni zapored (celotni odmerek 36 mg), uporabljen vsaj 12 mesecev po prejšnjem ciklu zdravljenja pri bolnikih, ki imajo po klinični sliki ali s slikanji potrjeno aktivnost MS (glejte poglavje 5.1).

Zamujenih odmerkov se ne sme dajati na isti dan kot načrtovani odmerek.

Sledenje bolnikom

Zdravljenje se priporoča v obliki 2 ciklov začetnega zdravljenja z do 2 dodatnima cikloma zdravljenja, če je potrebno, (glejte poglavje o odmerjanju) z varnostnim sledenjem bolnikov od uvedbe prvega cikla zdravljenja do 48 mesecev po zadnji infuziji drugega cikla zdravljenja. Če bolnik dobi dodaten tretji ali četrti cikel zdravljenja, je treba varnostno spremljanje nadaljevati do 48 mesecev po zadnji infuziji (glejte poglavje 4.4).

Premedikacija

Premedikacijo s kortikosteroidi je treba izvesti tik pred vsakim dajanjem zdravila LEMTRADA vsak dan prve 3 dni obeh ciklov zdravljenja. V kliničnih preskušanjih so bili bolniki premedicirani s 1.000 mg prednizolona prve 3 dni obeh ciklov zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

Pred dajanjem zdravila LEMTRADA pride v poštev tudi premedikacija z antihistaminiki in/ali antipiretiki.

Na prvi dan obeh stopenj zdravljenja z zdravilom LEMTRADA je treba pri vseh bolnikih uvesti peroralno profilakso pred herpesno okužbo, ki mora trajati vsaj 1 mesec po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA (glejte tudi razdelek "Okužbe" v poglavju 4.4). V kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli 200 mg aciklovirja dvakrat na dan ali enakovredno zdravilo.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V klinične študije niso bili vključeni bolniki, starejši od 61 let. Ni bilo ugotovljeno, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter

Zdravilo LEMTRADA ni bilo preučeno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila LEMTRADA pri otrocih z MS, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Pri otrocih od rojstva do manj kot 10 let starosti uporaba alemtuzumaba za zdravljenje multiple skleroze ni smiselna. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo LEMTRADA je treba pred infundiranjem redčiti. Razredčena raztopina se daje z intravensko infuzijo v obdobju približno 4 ur.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

Bolniki s hudo, aktivno okužbo do resolucije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo LEMTRADA ni priporočljivo za bolnike z neaktivno boleznijo ali bolnike, ki so stabilni s trenutnim zdravljenjem.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, morajo prejeti navodilo za uporabo, opozorilno kartico za bolnika in vodič za bolnike. Pred zdravljenjem je treba bolnike seznaniti s tveganji in koristmi ter jim povedati, da se morajo strinjati s spremljanjem, ki bo trajalo od uvedbe zdravljenja do 48 mesecev po zadnji infuziji drugega cikla zdravljenja z zdravilom LEMTRADA. Če bolnik dobi dodaten cikel zdravljenja, je treba varnostno spremljanje nadaljevati do 48 mesecev po zadnji infuziji.

Avtoimunost

Zdravljenje lahko privede do pojava avtoprotiteles in povečanega tveganja avtoimunsko posredovanih stanj, ki zajemajo imunsko trombocitopenično purpuro (ITP), bolezni ščitnice in v redkih primerih nefropatije (npr. bolezen zaradi protiteles proti glomerulni bazalni membrani – anti-GBM bolezen). Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so predhodno zboleli za avtoimunskimi stanji razen MS, čeprav razpoložljivi podatki kažejo, da se predhodna avtoimunska stanja po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA ne poslabšajo.

Imunska trombocitopenična purpura (ITP)

Resne pojave ITP so opazili pri 12 (1 %) bolnikih, zdravljenih v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS (to ustreza na leto preračunanemu deležu 4,7 dogodkov/1000 bolnik-let). Med spremljanjem, ki je mediano trajalo 6,1 leta (in največ 12 let), so zabeležili dodatnih 12 resnih primerov ITP (kumulativni na leto preračunani delež 2,8 dogodka/1000 bolnik-let). Pri enem bolniku se je pojavila ITP, ki je bila pred uvedbo obveznih mesečnih krvnih preiskav neprepoznana; bolnik je umrl zaradi intracerebralne krvavitve. V 79,5 % primerih se je ITP pojavila v 4 letih po prvi izpostavljenosti. Vendar se je v nekaterih primerih ITP razvila leta kasneje. Simptomi ITP so lahko (a ne izključno) nagnjenost k pojavljanju podplutb, petehije, spontana mukokutana krvavitev (npr. epistaksa, hemoptiza), menstruacijska krvavitev, ki je intenzivnejša kot običajno ali neredna. Hemoptiza lahko kaže tudi na bolezen protiteles proti glomerulni bazalni membrani (glejte spodaj), zato je treba opraviti ustrezno diferencialno diagnostiko. Opozorite bolnike, naj bodo pozorni na simptome, ki se lahko pojavijo, in naj v primeru kakršnih koli pomislekov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba določati celotno in diferencialno krvno sliko. Po tem časovnem obdobju je treba preiskave opravljati na podlagi kliničnih ugotovitev, ki kažejo na ITP. Če sumite na pojav ITP, je treba nemudoma določiti celotno krvno sliko.

Če potrdite pojav ITP, je treba takoj uvesti ustrezne medicinske postopke, vključno s takojšnjo napotitvijo k specialistu. Podatki iz kliničnih preskušanj pri MS kažejo, da upoštevanje zahtev glede krvnih preiskav in izobraževanje glede znakov in simptomov ITP vodita do zgodnjega odkrivanja in zdravljenja ITP, ki se v večini primerov odzove na zdravljenje prve izbire.

Možno tveganje, povezano s ponovnim zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA po pojavu ITP, ni znano.

Nefropatije

Nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo, so ugotovili pri 6 (0,4 %) bolnikov z MS v kliničnih preskušanjih. Običajno so se pojavile v 39 mesecih po zadnji uporabi zdravila LEMTRADA med spremljanjem, ki je mediano trajalo 6,1 leta (in največ 12 let). V kliničnih preskušanjih sta bila 2 primera bolezen protiteles proti glomerulni bazalni membrani. V obeh primerih je bila bolezen resna in je bila odkrita s kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami, po zdravljenju pa je bil izid pozitiven.

Klinične manifestacije nefropatije lahko vključujejo zvišanje serumske ravni kreatinina, hematurijo in/ali proteinurijo. Skupaj z anti-GBM boleznijo se lahko pojavi alveolarna krvavitev, ki se kaže kot hemoptiza, vendar tega v kliničnih preskušanjih niso opazili. Hemoptiza lahko kaže tudi na ITP (glejte zgoraj), zato je treba opraviti ustrezno diferencialno diagnostiko. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na simptome, ki se lahko pojavijo, in naj v primeru kakršnih koli pomislekov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Bolezen

protiteles proti glomerulni bazalni membrani lahko vodi v ledvično odpoved, ki zahteva dializo in/ali presaditev, če se ne pozdravi hitro, ter je lahko življenjsko nevarna, če je ne zdravimo.

Pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba določati serumske ravni kreatinina. Pred začetkom zdravljenja in nato v mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba opravljati analize urina z mikroskopijo. Ugotovitvi klinično pomembnih sprememb serumske ravni kreatinina glede na izhodiščno stanje, nepojasneni hematuriji in/ali proteinuriji morajo takoj slediti preiskave za nefropatije, vključno s takojšnjo napotitvijo k specialistu. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje nefropatij lahko zmanjša tveganje slabega izida. Po tem obdobju naj se testiranje opravlja glede na klinične ugotovitve, ki kažejo na nefropatije.

Možno tveganje, povezano s ponovnim zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA po pojavu nefropatij, ni znano.

Bolezni ščitnice

Ščitnične endokrine motnje, vključno z avtoimunskimi boleznimi ščitnice so bile ugotovljene pri 36,8 % bolnikih, zdravljenih z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg v kliničnih preskušanjih pri MS, med spremljanjem, ki je mediano trajalo 6,1 leta (največ 12 let) od prve izpostavljenosti zdravilu LEMTRADA. Pojavnost dogodkov, povezanih s ščitnico, je bila večja pri bolnikih z anamnezo bolezni ščitnice, tako v skupini, zdravljeni z zdravilom LEMTRADA, kot v skupini, zdravljeni z interferonom beta 1a (IFNB-1a). Bolnikom s prisotno boleznijo ščitnice se sme dajati zdravilo LEMTRADA, če morebitna korist upravičuje morebitno tveganje. Ugotovljene avtoimunske bolezni ščitnice so vključevale hipertiroidizem in hipotiroidizem. Večina pojavov je bila blagih do zmerno resnih. Resni endokrini neželeni dogodki so se pojavili pri 4,4 % bolnikov, pri čemer so se pri več kot 1 bolniku pojavile Basedowova bolezen (prej imenovana Gravesova bolezen), hipertiroidizem, hipotiroidizem, avtoimunski tiroiditis in golša. Večina dogodkov, povezanih s ščitnico, je bila obravnavanih z običajnim zdravljenjem, vendar so nekateri bolniki potrebovali kirurški poseg. V kliničnih preskušanjih so bolniki, pri katerih so se pojavile bolezni ščitnice, lahko prejeli ponovno zdravljenje z zdravilom LEMTRADA. Čeprav so izkušnje omejene, pri bolnikih, ki so bili ponovno zdravljeni, na splošno ni prišlo do poslabšanja bolezni ščitnice. Za nadaljnje zdravljenje z zdravilom LEMTRADA se je treba odločati na individualni ravni, glede na klinično stanje vsakega bolnika.

Pred uvedbo zdravljenja in nato v 3-mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba opravljati preiskave delovanja ščitnice, kot je določanje ravni tirotropina. Po tem časovnem obdobju je treba opraviti testiranje, če klinični izsledki kažejo na moteno delovanje ščitnice.

Bolezni ščitnice so posebej nevarne za nosečnice (glejte poglavje 4.6).

V kliničnih preskušanjih se je neželen učinek na ščitnici pojavil pri 74 % bolnikov, ki so izhodiščno imeli protitelesa proti ščitnični peroksidazi (anti-TPO-protitelesa) v primerjavi z 38 % bolnikov, ki so imeli izhodiščno negativen izvid za ta protitelesa. Večina bolnikov (približno 80 %), pri katerih so se po zdravljenju pojavili neželeni dogodki, povezani s ščitnico, je bila na začetku zdravljenja negativna na anti-TPO protitelesa. Torej lahko ne glede na status anti-TPO protiteles pred začetkom zdravljenja bolniki razvijejo na ščitnico vezane neželene dogodke in jim je treba periodično opraviti vse teste, kot je opisano zgoraj.

Citopenije

V kliničnih preskušanjih pri MS so občasno ugotavljali sume na avtoimunske citopenije, kot so nevtropenija, hemolitična anemija in pancitopenija. Za spremljanje citopenije naj se uporabljajo rezultati celotne krvne slike (glejte razdelek o ITP). Če potrdite citopenijo, je treba takoj uvesti ustrezne medicinske postopke, vključno z napotitvijo k specialistu.

Z infuzijo povezane reakcije

V kliničnih preskušanjih so z infuzijo povezane reakcije opredelili kot vse neželene dogodke v 24 urah po infundiranju zdravila LEMTRADA. Večina teh primerov je bila lahko posledica sproščanja citokinov med infundiranjem. Pri večini bolnikov v kliničnih preskušanjih pri MS, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA v

odmerku 12 mg, so se pojavile blage do zmerne z infuzijo povezane reakcije med in/ali v 24 urah po dajanju zdravila LEMTRADA. Incidenca z infundiranjem povezanih reakcij je bila v 1. ciklu večja kot v nadaljnjih ciklih. Med celotnim spremljanjem, ki je na voljo, vključno z bolniki, ki so prejeli dodatne cikle zdravljenja, so najpogostejše z infundiranjem povezane reakcije vključevale glavobol, izpuščaj, pireksijo, navzeo, urtikarijo, srbenje, nespečnost, mraženje, pordevanje, utrujenost, dispnejo, disgevizijo, nelagodni občutek v prsnem košu, generaliziran izpuščaj, tahikardijo, bradikardijo, dispepsijo, omotico in bolečine. Resne reakcije so se pojavile pri 3 % bolnikov, vključevale so primere glavobola, pireksije, urtikarije, tahikardije, atrijske fibrilacije, navzee, nelagodnega občutka v prsnem košu in hipotenzije. Lahko se pojavijo klinični znaki anafilaksije, podobni kliničnim znakom neželenih reakcij zaradi infuzije, ki pa so ponavadi bolj resni in so lahko življenjsko ogrožujoči. V primerjavi z neželenimi reakcijami zaradi infuzije so z anafilaksijo povezane neželene reakcije ugotovili redko.

Priporočljiva je premedikacija, da se ublažijo učinki z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4.2). Večina bolnikov v kontroliranih kliničnih preskušanjih je prejela antihistaminike in/ali antipiretike vsaj pred eno infuzijo zdravila LEMTRADA. Z infuzijo povezane reakcije se lahko pojavijo kljub premedikaciji. Priporočljivo je opazovanje bolnikov glede z infuzijo povezanih reakcij med infundiranjem zdravila LEMTRADA in še 2 uri po njem. Če pride do z infuzijo povezane reakcije, po potrebi zagotovite ustrezno simptomatsko zdravljenje. Če bolnik infundiranja ne prenaša dobro, lahko podaljšate trajanje infundiranja. Če se pojavi huda infuzijska reakcija, preučite možnost takojšnje prekinitve intravenskega infundiranja. V kliničnih preskušanjih so bile anafilaksa in resne reakcije, ki so zahtevale prekinitve zdravljenja, zelo redke. Zdravniki morajo biti seznanjeni z zgodovino bolnikovih srčnih obolenj, saj z infuzijo povezane reakcije lahko vključujejo srčne simptome, kot je tahikardija. Na voljo morajo biti sredstva za obravnavo anafilakse in resnih reakcij.

Okužbe

V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS, ki so trajala 2 leti, so se okužbe pojavile pri 71 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg, in pri 53 % bolnikov, zdravljenih s subkutanim odmerkom interferona beta-1a [IFNB 1a](44 mcg 3-krat tedensko). Okužbe so bile blage do zmerne resnosti. Okužbe, ki so se pojavljale pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, kot pri bolnikih, zdravljenih z IFNB 1a, so vključevale nazofaringitis, okužbe sečil, okužbe zgornjih dihal, sinusitis, herpes v ustih, gripo in bronhitis. V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS so se resne okužbe pojavile pri 2,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, in 1 % bolnikov, zdravljenih z IFNB 1a. Resne okužbe v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo LEMTRADA, so vključevale: apendicitis, gastroenteritis, pljučnico, herpes zoster in zobno okužbo. Okužbe so trajale kot običajno in so po standardnem zdravljenju izzvenele.

Kumulativni na leto preračunani delež okužb med spremljanjem, ki je mediano trajalo 6,1 leta (in največ 12 let) od prve izpostavljenosti zdravilu LEMTRADA, je bil 0,99; v kontroliranih kliničnih preskušanjih pa 1,27.

Resni primeri okužb z virusom varicella zoster, vključno s primarnimi noricami in reaktivacijo herpes zostra, so bili v kliničnih preskušanjih pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LEMTRADA v odmerku 12 mg (0,4 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli IFNB-1a (0 %). Pri bolnicah, zdravljenih z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg (2 %), so ugotovili tudi okužbo materničnega vratu s človeškim papiloma virusom (HPV), vključno z displazijo materničnega vratu in anogenitalnimi bradavicami. Pri bolnicah je priporočljivo izvajanje presejanja za HPV vsako leto.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, so poročali o okužbah s citomegalovirusom (CMV), vključno z reaktivacijo virusa CMV. Večina primerov se je pojavila v dveh mesecih po odmerku alemtuzumaba. Pred začetkom zdravljenja lahko v skladu z lokalnimi smernicami pride v poštev ocena imunskega serološkega statusa.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA in IFNB-1a v kontroliranih kliničnih preskušanjih, so poročali o tuberkulozi. Aktivno in latentno tuberkulozo, vključno s posameznimi primeri diseminirane tuberkuloze, so ugotovili pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, najpogosteje v

endemskih področjih. Pred uvedbo zdravljenja je treba v skladu z lokalnimi smernicami vse bolnike pregledati glede aktivne in neaktivne ("latentne") okužbe s tuberkulozo.

Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, so poročali o listeriozi/listerijskemu meningitisu, običajno v roku enega meseca po prejetju infuzije. Za zmanjšanje tveganja za okužbo se morajo bolniki, ki prejemajo zdravilo LEMTRADA, dva tedna pred, med ali vsaj še mesec dni po infuziji zdravila LEMTRADA izogibati uživanju nekuhanega ali premalo kuhanega mesa, mehkim sirom in izdelkom iz nepasteriziranega mleka.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS so se površinske glivične okužbe, zlasti oralna in vaginalna kandidoza, pojavljale pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA (12 %), kot pri bolnikih, zdravljenih z IFNB-1a (3 %).

Pri bolnikih, ki so prejeli infuzije zdravila LEMTRADA, so poročali o pnevmonitisu. Večina primerov se je pojavila v prvem mesecu po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih pnevmonitisa, med katerimi so lahko težko dihanje, kašelj, piskajoče dihanje, bolečina ali tiščanje v prsih in hemoptiza.

Pri bolnikih s hudo aktivno okužbo je treba uvedbo zdravila LEMTRADA odložiti, dokler okužba ne mine. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo LEMTRADA, je treba naročiti, da morajo o simptomih okužbe obvestiti zdravnika.

Na prvi dan zdravljenja z zdravilom LEMTRADA je treba uvesti profilakso s peroralnim zdravilom proti herpesu, ki mora trajati vsaj 1 mesec po vsaki stopnji zdravljenja. V kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli 200 mg aciklovirja dvakrat na dan ali enakovredno zdravilo.

Zdravilo LEMTRADA ni bilo uporabljeno za zdravljenje MS sočasno z ali po antineoplastičnih ali imunosupresivnih zdravljenjih. Kot pri drugih imunomodulacijskih zdravljenjih je treba upoštevati morebitne kombinirane učinke na bolnikov imunski sistem, ko se namerava predpisati zdravilo LEMTRADA. Sočasna uporaba zdravila LEMTRADA s katero od navedenih zdravljenj lahko poveča tveganje imunosupresije.

Podatkov o povezavi zdravila LEMTRADA in reaktivacijo okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) ali C (HCV) ni na voljo, saj so bili bolniki s potrjenimi aktivnimi ali kroničnimi okužbami izključeni iz kliničnih preskušanj. Pri bolnikih, ki imajo veliko tveganje okužbe s HBV in/ali HCV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LEMTRADA priporočljivo opraviti presejalne teste. Pri predpisovanju zdravila LEMTRADA bolnikom, ki so dokazani nosilci HBV in/ali HCV, je potrebna previdnost, saj pri teh bolnikih obstaja tveganje ireverzibilnih poškodb jeter zaradi možne reaktivacije virusa kot posledice predhodnega stanja.

Akutni akalkulozni holecistitis

Zdravilo LEMTRADA lahko poveča tveganje za akutni akalkulozni holecistitis. V kontroliranih kliničnih študijah se je akutni akalkulozni holecistitis pojavil pri 0,2 % bolnikov z MS, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, in pri 0 % bolnikov, zdravljenih z IFNB-1a. Med uporabo po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, poročali o dodatnih primerih akutnega akalkuloznega holecistitisa. Simptomi so se pojavili v razponu od manj kot 24 ur do 2 meseca po infuziji zdravila LEMTRADA. Večino bolnikov so zdravili konzervativno z antibiotiki in so okrevali brez kirurškega posega, pri preostalih so opravili holecistektomijo. Med simptomi akutnega akalkuloznega holecistitisa so bolečine v trebuhu, občutljivost trebuha, zvišana telesna temperatura, slabost in bruhanje. Če akutni akalkulozni holecistitis ni zgodaj diagnosticiran in zdravljen, je lahko povezan z veliko obolevnostjo in umrljivostjo. V primeru suma na akutni akalkulozni holecistitis bolnika nemudoma ocenite in zdravite.

Malignost

Kot pri drugih imunomodulacijskih zdravljenjih je treba previdno začeti zdravljenje z zdravilom LEMTRADA pri bolnikih, ki so že imeli in/ali še prebolevajo maligno bolezen. Trenutno ni znano, ali

zdravilo LEMTRADA povzroča večje tveganje za razvoj malignih boleznih ščitnice, saj je lahko avtoimunska bolezen ščitnice že sama dejavnik tveganja za maligne bolezni ščitnice.

Kontracepcija

Pri miših sta bila ugotovljena prehajanje skozi posteljico in možna farmakološka dejavnost zdravila LEMTRADA med brejostjo in po kotitvi. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in 4 mesece po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA (glejte poglavje 4.6).

Cepiva

Priporočljivo je, da bolniki opravijo cepljenja po lokalnem programu vsaj 6 tednov pred zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA. Sposobnost imunskega odziva na katero koli cepivo po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA ni bila preučena.

Varnost cepljenja z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS formalno ni bila preučena, zato se ta cepiva ne smejo dajati bolnikom z MS, ki so jih nedavno zdravili z zdravilom LEMTRADA.

Določanje protiteles in cepljenje proti virusu varicella zoster

Kot pri vsakem zdravilu, ki spremeni imunski odziv, je treba pred zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA bolnikom brez noric ali cepljenja proti virusu varicella zoster v anamnezi določiti raven protiteles proti temu virusu. Pri bolnikih, ki nimajo zadostne ravni protiteles, je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LEMTRADA preučiti možnost cepljenja proti virusu varicella zoster. Da cepljenje proti virusu varicella zoster doseže polni učinek, odložite zdravljenje z zdravilom LEMTRADA za 6 tednov po cepljenju.

Priporočene laboratorijske preiskave za spremljanje bolnikov

Laboratorijske preiskave je treba opravljati v rednih presledkih do 48 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom LEMTRADA, da bolnike spremljate glede zgodnjih znakov avtoimunskih boleznih:

- Celotna in diferencialna krvna slika (pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih)
- Raven kreatinina v serumu (pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih)
- Analiza urina z mikroskopijo (pred začetkom zdravljenja in nato v mesečnih presledkih)
- Preiskava delovanja ščitnice, kot je določanje ravni tirotopina (pred uvedbo zdravljenja in nato vsake 3 mesece)

Po tem obdobju je pri vseh kliničnih ugotovitvah, ki kažejo na nefropatije ali disfunkcijo ščitnice, potrebno dodatno testiranje.

Informacije o uporabi alemtuzumaba, pridobljene pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom LEMTRADA izven študij, ki jih je podprl izdelovalec

Naslednji neželeni dogodki so bili ugotovljeni pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom LEMTRADA med uporabo alemtuzumaba za zdravljenje B-celične kronične limfocitne levkemije (B-KLL) ter za zdravljenje drugih boleznih, običajno z večjimi in pogostejšimi odmerki (npr. 30 mg), kot so priporočeni za zdravljenje MS. Ker so te neželene učinke poročali prostovoljno iz populacije neznane velikosti, ni vedno možno zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali potrditi vzročne povezave z izpostavljenostjo alemtuzumabu.

Avtoimunska bolezen

Avtoimunske neželene učinke, ugotovljene pri bolnikih, zdravljenih z alemtuzumabom, so vključevali nevtropenijo, hemolitično anemijo (vključno z enim smrtnim izidom), pridobljeno hemofilijo, anti-GBM bolezen in bolezen ščitnice. Pri bolnikih, zdravljenih z alemtuzumabom, ki niso imeli MS, so poročali o resnih in v nekaterih primerih smrtnih avtoimunskih pojavih, vključno z avtoimunsko hemolitično anemijo, avtoimunsko trombocitopenijo, aplastično anemijo, Guillain-Barréjevim sindromom in kronično vnetno demielinizirajočo poliradikulonevropatijo. Pri onkološkem bolniku, zdravljenem z alemtuzumabom, so

poročali tudi opozitivnem Coombsovem testu. Pri onkološkem bolniku, zdravljenu z alemtuzumabom, so poročali o s transfuzijo povezani boleznih presadka proti gostitelju s smrtnim izidom.

Z infuzijo povezane reakcije

Pri bolnikih, ki niso imeli MS in so bili zdravljene z alemtuzumabom v večjih in pogostejših odmerkih, kot se uporabljajo za zdravljenje MS, so ugotovili resne in v nekaterih primerih smrtne, z infuzijo povezane reakcije, vključno z bronhospazmom, hipoksijo, sinkopo, pljučnimi infiltrati, akutno srčno insuficienco in srčnim zastojem. Poročali so tudi o hudi anafilaksi in drugih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnim šokom in angioedemom.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih, ki niso imeli MS in so bili zdravljene z alemtuzumabom v večjih in pogostejših odmerkih, kot se uporabljajo za zdravljenje MS, so ugotovili resne in v nekaterih primerih smrtne okužbe z virusi, bakterijami, protozoji in glivami, vključno z reaktivacijo latentnih okužb. O progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML) so poročali pri bolnikih z B-KLL, ki so se zdravili z alemtuzumabom ali ne. Pogostnost PML pri bolnikih z B-KLL, zdravljenih z alemtuzumabom, ni večja od osnovne pogostnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pri bolnikih, ki niso imeli MS, so poročali o hudih reakcijah s krvavitvijo.

Srčne bolezni

Pri bolnikih, ki niso imeli MS in so bili zdravljene z alemtuzumabom, predhodno pa s potencialno kardiotskičnimi zdravili, so ugotovili srčno popuščanje, kardiomiopatijo in zmanjšan iztisni delež.

Limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr

Izven študij, ki jih je podprl izdelovalec, so ugotovili limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr.

Zdravilo LEMTRADA vsebuje natrij in kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na infuzijo, kar v bistvu pomeni »brez kalija«. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na infuzijo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila LEMTRADA v odmerkih, priporočenih za bolnike z MS, niso izvedli. V kontroliranem kliničnem preskušanju pri bolnikih z MS so pri bolnikih, ki so se nedavno zdravili z interferonom beta in glatiramer acetatom, zahtevali prekinitve zdravljenja 28 dni pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Serumske koncentracije so bile nizke ali nezaznavne po približno 30 dneh po vsakem postopku zdravljenja. Zato morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo med postopkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in do 4 mesece po vsakem takšnem postopku.

Nosečnost

Podatki o uporabi alemtuzumaba pri nosečnicah so omejeni. Zdravilo LEMTRADA smete pri nosečnici uporabiti le, če pričakovani koristni učinki odtehtajo potencialno tveganje za plod.

Človeška protitelesa IgG dokazano prehajajo placentarno bariero, zato lahko to bariero prehaja tudi alemtuzumab in zaradi tega potencialno predstavlja tveganje za plod. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali lahko alemtuzumab škoduje plodu, če se daje nosečnici oz. ali lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja.

Bolezni ščitnice (glejte poglavje 4.4 *Bolezni ščitnice*) so posebej nevarne za nosečnice. Če se hipotiroidizem med nosečnostjo ne zdravi, obstaja povečano tveganje splava ali učinkov na plod, kot sta umska zaostalost in pritlikavost. Pri materah z Gravesovo boleznijo se lahko materina protitelesa proti receptorju za tirotropin prenesejo na razvijajoč se plod in povzročijo prehodno neonatalno Gravesovo bolezen.

Dojenje

Alemtuzumab so zaznali v mleku in mladičih doječih miši.

Ni znano, ali se alemtuzumab izloča v materino mleko pri ljudeh. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni možno izključiti. Zato je treba dojenje prekiniti pred vsakim ciklom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in 4 mesece po zadnjem infundiranju le-tega. Vendar lahko koristi imunosti, ki se prenaša z materinim mlekom, odtehtajo tveganje potencialne izpostavljenosti novorojenčka/dojenčka alemtuzumabu.

Plodnost

Primernih podatkov o klinični varnosti zdravila LEMTRADA za plodnost ni. V podštudiji s 13 moškimi bolniki, zdravljenimi z zdravilom LEMTRADA (zdravljenimi bodisi z 12 mg bodisi s 24 mg), ni bilo dokazov aspermije, azoospermije, stalno zmanjšanega števila spermijev, motenj gibljivosti ali povečanja morfoloških nenormalnosti semenčic.

Znano je, da je CD52 prisoten v tkivih človeških reproduktivnih organov in reproduktivnih organov glodalcev. Podatki na živalih so pokazali učinke na plodnost humaniziranih miši (glejte poglavje 5.3). Na osnovi razpoložljivih podatkov možen vpliv na plodnost ljudi med obdobjem izpostavljenosti ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo LEMTRADA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri večini bolnikov se pojavijo z infuzijo povezane reakcije med zdravljenjem ali v 24 urah po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. Nekatere z infuzijo povezane reakcije (npr. omotica) lahko začasno vplivajo na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je treba biti do prenehanja teh učinkov previden.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila v kliničnih študijah

Populacijo za oceno varnosti je v združeni analizi kliničnih študij multiple skleroze z mediano sledenja 6,1 let (največ 12 let) sestavljalo 1.486 bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom LEMTRADA (12 mg ali 24 mg), kar pomeni 8.635 bolnik-let sledenja varnosti.

Najpomembnejši neželeni učinki so avtoimunost (ITP, bolezni ščitnice, nefropatije, citopenije), z infuzijo povezane reakcije in okužbe. Ti neželeni učinki so opisani v poglavju 4.4..

Najpogostejši neželeni učinki zdravila LEMTRADA (pri ≥ 20 % bolnikov) so bili izpuščaj, glavobol, pireksija in okužbe dihal.

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica temelji na združenih podatkih o varnosti pri vseh bolnikih, zdravljenih z 12 mg zdravila LEMTRADA med celotnim spremljanjem v kliničnih preskušanjih, ki je na voljo. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih Medicinskega slovarja za regulativne zadeve (MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities) in prednostnih izrazih. Pogostnost je razvrščena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni s padajočo resnostjo.

Preglednica 1: Neželeni učinki v študijah 1, 2, 3 in 4, opaženi pri bolnikih, zdravljenih z 12 mg odmerkom zdravila LEMTRADA in v okviru spremljanja po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, okužba sečil, okužba s herpes virusom ¹	okužba s herpes zostrom ² , okužba spodnjih dihal, gastroenteritis, oralna kandidoza, vulvovaginalna kandidoza, gripa, okužba ušesa, pljučnica, vaginalna okužba, zobna okužba	onihomikoza, gingivitis, glivična okužba kože, tonzilitis, akutni sinusitis, celulitis, pnevmonitis, tuberkuloza, okužba s citomegalovirusom	listerioza/listerijski meningitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		kožni papilom		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija, levkopenija	limfadenopatija, imunska trombocitopenična purpura, trombocitopenija, anemija, znižana vrednost hematokrita, levkocitoza	pancitopenija, hemolitična anemija	
Bolezni imunskega sistema		sindrom sproščanja citokinov*, preobčutljivost, vključno z anafilaksijo*		
Bolezni endokrinega sistema	Basedowova bolezen, hipertiroidizem, hipotiroidizem	avtoimunski tiroiditis, vključno s tiroidizmom, golšavost, pozitivna preiskava na protitelesa proti ščitnici		
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje		nespečnost*, tesnoba, depresija		
Bolezni živčevja	glavobol*	recidiv MS, omotica*, hipestezija, parestezija, tremor, paragevzija*, migrena*	motnje čutil, hiperestezija, tenzijski glavobol	
Očesne bolezni		konjunktivitis, endokrini oftalmopatija, zamegljen vid	diplopija	

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica	bolečina v ušesih	
Srčne bolezni	tahikardija*	bradikardija*, palpitacije*	atrijska fibrilacija*	
Žilne bolezni	pordevanje*	hipotenzija*, hipertenzija*		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja*, kašelj, epistaksa, kolcanje, orofaringealna bolečina, astma	stiskanje v grlu*, draženje žrela	
Bolezni prebavil	navzea*	bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, dispepsija*, stomatitis	zapeka, gastroezofagealna refluksna bolezen, gingivalna krvavitev, suha usta, disfagija, gastrointestinalna motnja, hematohezijska	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana raven alanin-aminotransferaze	holecistitis, vključno z akalkuloznim holecistitisom in akutnim akalkuloznim holecistitisom	
Bolezni kože in podkožja	urtikarija*, izpuščaj*, pruritus*, generaliziran izpuščaj*	Eritem *, ekhimoza, alopecija, hiperhidroza, akne, kožna lezija, dermatitis	mehurji, nočno potenje, otekanje obraza, ekcem,	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija, šibkost mišic, artralgijska bolečina v hrbtenici, bolečina v okončinah, mišični spazmi, bolečina v vratu, mišično-skeletna bolečina	, mišično-skeletna togost, nelagodje okončin	
Bolezni sečil		proteinurija, hematurija	nefrolitiaza, ketonurija, nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo	
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija, neredna menstruacija	cervikalna displazija, amenoreja	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija*, utrujenost*, mrazenje*	nelagodni občutek v prsnem košu*, bolečina*, periferni edem, astenija, gripi podobna bolezen, slabost, bolečina na mestu injiciranja		
Preiskave		zvišanje kreatinina v krvi	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase,	

			zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, pozitivno bakterijsko testiranje, zvišanje glukoze v krvi, povečanje povprečnega volumna celic	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		Kontuzija, z infuzijo povezana reakcija		
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšan apetit	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			kožni papilom	

¹ Okužbe s herpes virusom obsegajo prednostne izraze: oralni herpes, herpes simpleks, genitalni herpes, okužba s herpes virusom, genitalni herpes simpleks, herpetični dermatitis, oftalmični herpes simpleks, serološko pozitivni herpes simpleks.

² Okužbe s herpes zostrom obsegajo prednostne izraze: herpes zoster, diseminirani kutani herpes zoster, oftalmični herpes zoster, oftalmični herpes zoster, nevrolška okužba s herpes-zostrom, herpes zoster meningitis.

Opis izbranih neželenih učinkov

Izrazi v preglednici 1, označeni z zvezdico (*), so neželeni učinki, ki so poročani kot z infuzijo povezane reakcije.

Varnostne značilnosti med dolgoročnim spremljanjem

Vrsta neželenih učinkov (vključno z njihovo resnostjo in izrazitostjo) v terapevtskih skupinah z zdravilom LEMTRADA je bila med celotnim spremljanjem, ki je na voljo – vključno z bolniki, ki so prejeli dodatne cikle zdravljenja – podobna kot v študijah, kontroliranih z učinkovino. Pojavnost z infundiranjem povezanih reakcij je bila v 1. ciklusu večja kot v nadaljnjih ciklikih.

Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz kontroliranih kliničnih študij in po uvodnih 2 ciklikih zdravljenja niso več prejeli zdravila LEMTRADA, je bil delež (učinki na bolnik-letu) večine neželenih učinkov v obdobju od 3. do 6. leta podoben ali zmanjšan kot v obdobju 1. in 2. leta. Delež neželenih učinkov povezan s ščitnico je bil največji tretje leto in se je nato zmanjševal.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**

4.9 Preveliko odmerjanje

V kontroliranih kliničnih preskušanjih sta dva bolnika z MS prejela do 60 mg zdravila LEMTRADA (tj. skupni odmerek za prvo stopnjo zdravljenja) v eni infuziji. Pri njiju so se pojavile resne reakcije (glavobol, izpuščaj in bodisi hipotenzija bodisi sinusna tahikardija). Odmerki zdravila LEMTRADA, ki so večji od

preskušanih v kliničnih študijah, povečajo intenzivnost in/ali trajanje z infuzijo povezanih reakcij ali njihove imunske učinke.

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje alemtuzumaba. Ukrepanje obsega prekinitev zdravljenja in podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti. Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA34.

Mehanizem delovanja

Alemtuzumab je s tehniko rekombinantne DNA pridobljeno humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti 21-28 kD površinskemu glikoproteinu CD52. Alemtuzumab je protitelo IgG1 kapa s humanim variabilnim okvirjem in konstantnimi področji ter področji iz podganjega monoklonskega protitelesa, ki določajo komplementarnost. Protitelo ima približno molekularno maso 150 kD.

Alemtuzumab se veže na CD52, površinski antigen, ki je prisoten v velikih količinah na limfocitih T (CD3⁺) in B (CD19⁺), v manjših količinah pa na naravnih celicah ubijalkah, monocitih in makrofagih. Na nevtrofilcih, plazmatkah in matičnih celicah v kostnem mozgu je zaznati malo ali pa nič CD52. Alemtuzumab deluje preko od protiteles odvisne celične citolize in s komplementom posredovane lize po vezavi na površino limfocitov T in B.

Mehanizem, preko katerega zdravilo LEMTRADA doseže terapevtske učinke pri MS, ni povsem dognan. Vendar raziskave kažejo na imunomodulatorne učinke preko osiromašenja in ponovne naselitve limfocitov, vključno s:

- spremembami v številu, deležih in lastnostih nekaterih podskupin limfocitov po zdravljenju
- povečano zastopanostjo regulatornih podskupin celic T
- povečano zastopanostjo spominskih podskupin celic T in B
- prehodnimi učinki na komponente naravne imunosti (tj. nevtrofilci, makrofagi, celice ubijalke)

Zdravilo LEMTRADA povzroči zmanjšanje ravni krožečih celic B in T in naknadno ponovno naselitev, kar morda zmanjša možnost recidiva in odloži napredovanje bolezni.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo LEMTRADA po vsaki stopnji zdravljenja osiromaši krožeče limfocite T in B, najnižje ravni pa se pa so opazne 1 mesec po zdravljenju (najbolj zgodnja časovna točka po zdravljenju v študijah 3. faze). Limfociti se sčasoma znova naselijo, pri čemer je obnovitev celic B običajno zaključena v 6 mesecih. Ravni limfocitov CD3⁺ in CD4⁺ rastejo počasneje proti normalnim vrednostim, vendar se običajno ne povrnejo na izhodiščne ravni v 12 mesecih po zdravljenju. Pri približno 40 % bolnikov je skupno število limfocitov doseglo spodnjo mejo normalnih vrednosti v 6 mesecih po vsaki stopnji zdravljenja, pri približno 80 % bolnikov pa je skupno število limfocitov doseglo spodnjo mejo normalnih vrednosti v 12 mesecih po vsakem zdravljenju.

Zdravilo LEMTRADA samo prehodno učinkuje na nevtrofilce, monocite, eozinofilce, bazofilce in naravne ubijalke.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost alemtuzumaba pri MS so ocenjevali v 3 randomiziranih, za ocenjevalce enojno slepih kliničnih preskušanjih z aktivno primerjavo in 1 nekontrolirani podaljšani za ocenjevalce enojno slepi študiji pri bolnikih z RRMS.

V preglednici 2 je prikazana zasnova študije in demografija za študije 1, 2, 3 in 4.

Preglednica 2: Zasnova študije in izhodiščne lastnosti študij 1, 2, 3 in 4			
	Študija 1	Študija 2	Študija 3
Ime študije	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Zasnova študije	Kontrolirana, randomizirana, za ocenjevalca enojno slepa	Kontrolirana, randomizirana, za ocenjevalca enojno slepa z zakritim odmerkom	Kontrolirana, randomizirana, za ocenjevalca enojno slepa
Anamneza	Bolniki z aktivno MS, opredeljeno kot vsaj 2 recidiva v preteklih 2 letih.		Bolniki z aktivno MS, opredeljeno kot vsaj 2 recidiva v preteklih 2 letih in 1 ali več lezij s povečanjem kontrasta.
Sledenje	2 leti		3 leta [‡]
Preučena populacija	Nezdravljeni bolniki	Bolniki z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje*	Nezdravljeni bolniki
Izhodiščne lastnosti			
Povprečna starost (leta)	33	35	32
Povprečno/mediano trajanje bolezni	2/1,6 let	4,5/3,8 let	1,5/1,3 let
Povprečno trajanje predhodnega zdravljenja MS (uporabljeno \geq 1 zdravilo)	Brez	36 mesecev	Brez
% oseb, ki so opravile \geq 2 predhodni zdravljenji MS	Navedba smiselno ni potrebna	28 %	Navedba smiselno ni potrebna
Povprečna ocena EDSS v izhodišču	2,0	2,7	1,9
	Študija 4		
Ime študije	CAMMS03409		
Zasnova študije	Nekontrolirana, podaljšana za ocenjevalca enojno slepa študija		
Preučena populacija	Bolniki, ki so sodelovali v CAMMS223, CAMMS323 ali CAMMS32400507 (glejte izhodiščne značilnosti zgoraj)		
Trajanje podaljšanja	4 leta		

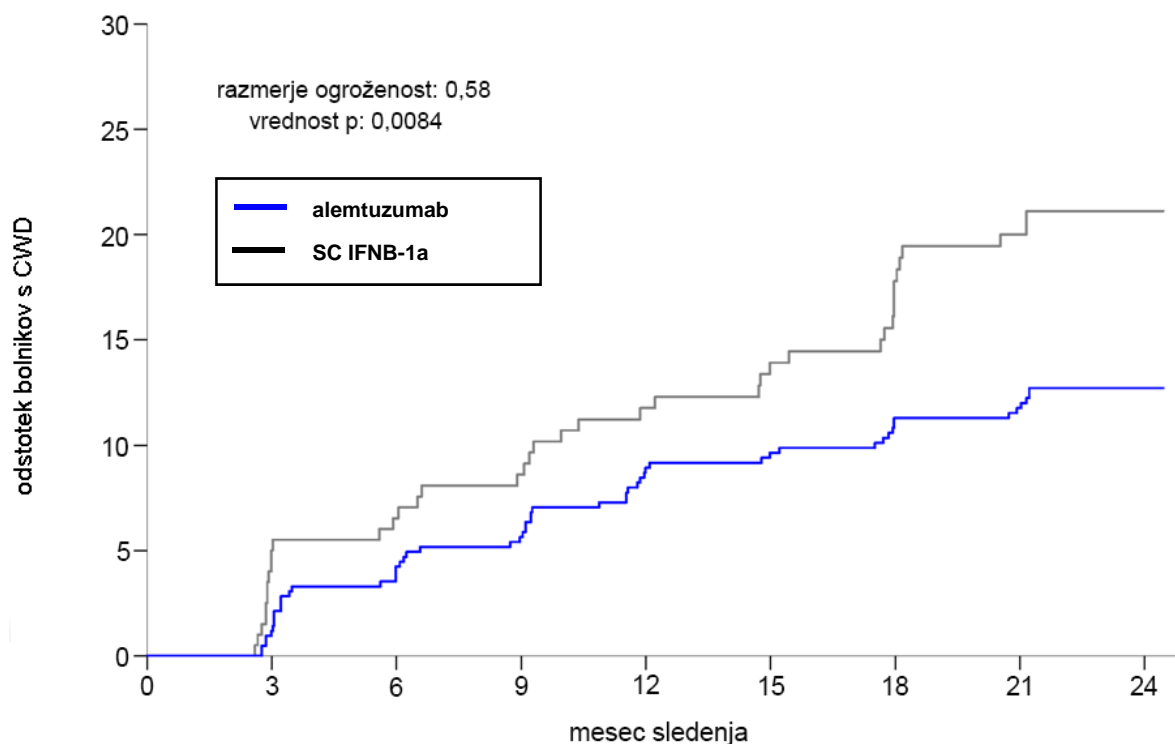
* Opredeljeni kot bolniki, ki so imeli vsaj 1 recidiv med zdravljenjem z interferonom beta ali glatiramer acetatom po prejemanju zdravila, ki je trajalo vsaj 6 mesecev.

‡ Primarni opazovani dogodek študije so ocenili po 3 letih. Dodatno spremljanje je zagotovilo podatke za mediano 4,8 leta (največ 6,7 leta).

V preglednici 3 so prikazani rezultati študije 1 in 2.

Preglednica 3: Ključni klinični opazovani dogodki in opazovani dogodki na MRS v študijah 1 in 2				
	Študija 1		Študija 2	
Ime študije	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinični opazovani dogodki	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Stopnja recidivov ¹				
Letna stopnja recidivov (Annualised Relapse rate - ARR) (95-odstotni IZ)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Razmerje stopenj (95-odstotni IZ) Zmanjšanje tveganja	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Prizadetost ² (Potrjeno poslabšanje prizadetosti [confirmed disability worsening - CDW] ²) Bolniki s 6-mesečnim CDW (95-odstotni IZ)	8,0 % (5,7, 11,2)	11,1 % (7,3, 16,7)	12,7 % (9,9, 16,3)	21,1 % (15,9, 27,7)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Bolniki, ki so brez recidiva po 2. letih (95-odstotni IZ)	77,6 % (72,9; 81,6) (p<0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) (p<0,0001)	46,7 % (39,5, 53,5)
Sprememba EDSS glede na izhodišče ² po 2 letih ³ (95-odstotni IZ)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Opazovani dogodki na MRS (0-2 leti)				
Mediana % sprememba v volumnu lezije T2 na MRS	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Bolniki z novo ali povečano lezijo T2 v 2. letu	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Bolniki z lezijo po gadolinijevem kontrastiranju v 2. letu	15,4 % (p=0,001)	27,0%	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Bolniki z novo hipointenzivno lezijo T1 v 2. letu	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Mediana % sprememba v deležu možganskega parenhima	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Sočasni primarni končni točki: ARR in CDW. Študija je bila označena za uspešno, če je bila dosežena vsaj ena od dveh sočasnih primarnih končnih točk.</p> <p>2 CDW je bil opredeljen kot povečanje za vsaj 1 točko na lestvici prizadetosti (EDSS - Expanded Disability Status Scale) z izhodiščnega rezultata EDSS $\geq 1,0$ (povečanje za 1,5 točke pri bolnikih z izhodiščnim rezultatom EDSS 0), ki se je ohranilo 6 mesecev.</p> <p>3 Ocenjeno z mešanim modelom za ponavljajoče se meritve.</p>				

Slika 1: Čas do 6-mesečnega potrjenega poslabšanja prizadetosti v študiji 2



Resnost recidiva

Podporne analize 1. študije (CAMMS323) so vzporedno z učinkom na stopnjo recidivov pokazale, da je odmerek zdravila LEMTRADA 12 mg/dan pomembno zmanjšal število bolnikov s hudimi recidivi (61-odstotno zmanjšanje, $p=0,0056$) in pomembno zmanjšal število recidivov, ki so privedli do zdravljenja s steroidi (58-odstotno zmanjšanje, $p<0,0001$) v primerjavi z IFNB-1a.

Podporne analize 2. študije (CAMMS32400507) so pokazale, da je odmerek zdravila LEMTRADA 12 mg/dan pomembno zmanjšal število hudih recidivov (48-odstotno zmanjšanje, $p=0,0121$) in pomembno zmanjšal število recidivov, ki so privedli do zdravljenja s steroidi (56-odstotno zmanjšanje, $p<0,0001$) ali hospitalizacije (55-odstotno zmanjšanje, $p<0,0045$) v primerjavi z IFNB-1a.

Potrjeno izboljšanje prizadetosti (confirmed disability improvement – CDI)

Čas do nastopa CDI je bil opredeljen kot zmanjšanje za vsaj eno točko na lestvici EDSS z izhodiščnega rezultata $EDSS \geq 2$, ki se je ohranilo vsaj 6 mesecev. CDI je merilo trajnejšega zmanjšanja prizadetosti. V študiji 2 je CDI doseglo 29 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, in samo 13 % bolnikov, zdravljenih s subkutanim IFNB-1a. Razlika je bila statistično značilna ($p=0,0002$).

V študiji 3 (študija 2. faze CAMMS223) so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravila LEMTRADA pri bolnikih z RRMS v obdobju 3 let. Bolniki so imeli rezultat EDSS od 0 do 3,0, vsaj 2 klinični epizodi MS v preteklih 2 letih in ≥ 1 lezijo po gadolinijevem kontrastiranju ob vključitvi v študijo. Bolniki predhodno niso bili zdravljeni za MS. Bolniki so bili zdravljeni z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg/dan ($N=108$) ali 24 mg/dan ($N=108$), ki so ga prejeli enkrat dnevno 5 dni v 0. mesecu in 3 dni v 12. mesecu, ali subkutanim IFNB-1a 44 μg ($N=107$), ki so ga prejeli 3-krat tedensko 3 leta. Šestinsirideset bolnikov je prejelo tretji cikel zdravljenja z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg/dan ali 24/mg/dan 3 dni v 24. mesecu.

Po 3 letih je zdravilo LEMTRADA zmanjšalo tveganje 6-mesečnega CDW za 76 % (razmerje ogroženosti 0,24 [95-odstotni IZ: 0,110; 0,545], $p<0,0006$) in zmanjšalo stopnjo ARR za 67 % (razmerje stopenj 0,33 [95-odstotni IZ: 0,196; 0,552], $p<0,0001$) v primerjavi s subkutanim IFNB-1a. Zdravilo LEMTRADA v

odmerku 12 mg/dan je pomembno zmanjšal rezultate EDSS (izboljšal v primerjavi z izhodiščem) v 2 letih sledenja v primerjavi z IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Podatki o dolgoročni učinkovitosti

4. študija je bila multicentrično podaljšanje študije učinkovitosti in varnosti 3. faze z načrtom odprtega zdravljenja in slepljenim ocenjevalcem; zajela je bolnike z RRMS, ki so sodelovali v 1., 2. ali 3. študiji (predhodne študije 2. in 3. faze), in je bila namenjena oceni dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila LEMTRADA. Študija je zagotovila podatke o učinkovitosti in varnosti za mediano 6 let od vključitve bolnikov v 1. in 2. študijo. Bolniki v podaljšani študiji (4. študija) so lahko prejeli dodaten cikel/dodatne cikle zdravljenja z zdravilom LEMTRADA po potrebi glede na dokumentirano ponovno aktivnost bolezni, ki je bila opredeljena kot pojav ≥ 1 recidiva MS in/ali ≥ 2 novih ali povečanih lezij v možganih ali hrbtnem mozgu na magnetnoresonančnem slikanju (MR). Dodatno zdravljenje z zdravilom LEMTRADA v odmerku 12 mg/dan je trajalo 3 zaporedne dni (skupni odmerek 36 mg) in sicer vsaj 12 mesecev po predhodnem zdravljenju.

V 4. študijo je vstopilo 91,8 % bolnikov, zdravljenih z 12 mg zdravila LEMTRADA v 1. in 2. študiji. 82,7 % teh bolnikov je dokončalo študijo. Približno polovica (51,2 %) bolnikov, uvodoma zdravljenih z 12 mg zdravila LEMTRADA na dan v 1. in 2. študiji, ki so bili vključeni v 4. študijo, je prejela le uvodna 2 cikla zdravila LEMTRADA in nobenih drugih imunomodulirajočih zdravil med 6-letnim spremljanjem.

46,6 % bolnikov, uvodoma zdravljenih z 12 mg zdravila LEMTRADA na dan v 1. in 2. študiji, je po potrjeno dokazani aktivnosti MS (recidiv in/ali MR) ter odločitvi lečečega zdravnika za ponovno zdravljenje prejelo dodatne cikle. Nobena značilnost ob vstopu v raziskavo ni identificirala bolnikov, ki bi pozneje prejeli enega ali več dodatnih ciklov.

V 6-letnem obdobju od uvodnega zdravljenja z zdravilom LEMTRADA so se pri bolnikih, vključenih v nadaljnje spremljanje, deleži recidivov MS, nastajanje možganskih lezij na MR in izguba možganskega volumna skladali z učinki zdravila LEMTRADA, ugotovljenimi v študijah 1 in 2; bolniki so imeli tudi pretežno stabilne ocene prizadetosti ali so se jim te ocene izboljšale. Upošteva tudi spremljevalno študijo 4 so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom LEMTRADA v študiji 1 oziroma v študiji 2 AZT 0,17 oziroma 0,23, potrjeno poslabšanje prizadetosti (CDW) se pojavilo pri 22,3 % oziroma 29,7 % bolnikov, potrjeno izboljšanje prizadetosti (CDI) pa pri 32,7 % oziroma 42,5 % bolnikov. V vsakem letu študije 4 so imeli bolniki iz obeh študij še naprej majhno tveganje za nastanek novih T2-lezij (27,4 % do 33,2 %) ali z gadolinijem poudarjenih lezij (9,4 % do 13,5 %) in mediani letni odstotek spremembe v deležu možganskega parenhima je segal od 0,19 % do -0,09 %.

Pri bolnikih, ki so prejeli enega ali dva dodatna cikla zdravila LEMTRADA, so po prvem ali drugem ponovnem zdravljenju z zdravilom LEMTRADA (3. in 4. cikel) opažali izboljšanje deleža recidivov, aktivnosti po MR in povprečnih ocen invalidnosti v primerjavi z izidi v letu pred tem. Pri teh bolnikih je AZT upadlo z 0,79 v letu pred 3. ciklusom na 0,18 leto potem in povprečna ocena EDSS se jim je zmanjšala z 2,89 na 2,69. Odstotek bolnikov z novo T2-lezijo ali povečanjem takšne lezije se je zmanjšal s 50,8 % v letu pred 3. ciklusom na 35,9 % leto pozneje, z novimi z gadolinijem poudarjenimi lezijami pa z 32,2 % na 11,9 %. Podobna izboljšanja AZT, povprečne ocene EDSS, T2-lezij in z gadolinijem poudarjenih lezij so zabeležili po 4. ciklusu v primerjavi s prejšnjim letom. Ta izboljšanja so se nato ohranila, toda glede dolgoročne učinkovitosti (npr. 3 in 4 leta po dodatnih ciklusih) ni mogoče narediti trdnih sklepov, ker so številni bolniki dokončali študijo, preden so dosegli te časovne točke.

Koristi in tveganja 5 ali več stopenj zdravljenja niso povsem ugotovljeni.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja možnost imunogenosti. Podatki odražajo odstotek bolnikov z rezultati preiskav, ki so se šteli za pozitivne za protitelesa proti alemtuzumabu z encimsko imunskim testom (ELISA) in jih je potrdil kompetitiven vezavni test. Pozitivne vzorce so dodano preiskali za dokaze zaviranja *in vitro* s testom na osnovi pretočne citometrije. Bolnikom v kliničnih preskušanjih za MS so odvzeli vzorce seruma 1, 3 in 12 mesecev po vsakem ciklu zdravljenja za določitev protiteles proti alemtuzumabu. Približno 85 % bolnikov, ki je prejelo zdravilo LEMTRADA v študiji, je imelo pozitiven rezultat določitve protiteles

proti alemtuzumabu, 90 % od njih pa je imelo tudi pozitiven rezultat za protitelesa, ki so zavirala vezavo alemtuzumaba *in vitro*. Protitelesa proti alemtuzumabu so se pri bolnikih pojavila v 15 mesecih od prve izpostavljenosti. V dveh ciklih zdravljenja prisotnosti protiteles proti alemtuzumabu ali zaviralnih protiteles proti alemtuzumabu nista bili povezani z zmanjšanjem učinkovitosti, spremembo farmakodinamike ali pojavnostjo neželenih učinkov, vključno z reakcijami, povezanimi z infuzijo. Visok titer protiteles proti alemtuzumabu, opažen pri nekaterih bolnikih, je bil povezan z nepopolnim osiromašenjem limfocitov po tretjem ali četrtem ciklu zdravljenja, vendar ni bilo jasnega učinka protiteles proti alemtuzumabu na klinično učinkovitost in varnostni profil zdravila LEMTRADA.

Pojavnost protiteles je zelo odvisna od občutljivosti in specifičnosti testa. Poleg tega na ugotovljeno pojavnost pozitivnosti testa za protitelesa (vključno z zaviralnimi protitelesi) lahko vpliva več dejavnikov, vključno z metodologijo testa, postopki ravnanja z vzorci, časom odvzema vzorca, sočasno uporabljenimi zdravili in osnovno boleznijo. Zaradi tega je primerjava pojavnosti protiteles proti zdravilu LEMTRADA s pojavnostjo protiteles proti drugim zdravilom lahko zavajajoča.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z alemtuzumabom za otroke od rojstva do manj kot 10 let starosti pri zdravljenju multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom LEMTRADA za eno ali več podskupin pediatrične populacije z RRMS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika alemtuzumaba je bila ocenjena pri skupno 216 bolnikih z RRMS, ki so prejeli intravenske infuzije bodisi 12 mg/dan bodisi 24 mg/dan 5 zaporednih dni, 12 mesecev po prvem ciklu zdravljenja pa še 3 zaporedne dni. Med zdravljenjem so se serumske koncentracije povečevale po vsakem zaporednem odmerku. Najvišje koncentracije so bile ugotovljene po zadnjem infundiranju zdravila v posameznem ciklu. Dajanje odmerka 12 mg/dan je privedlo do povprečne C_{max} 3014 ng/ml 5. dan prvega cikla zdravljenja in 2276 ng/ml 3. dan drugega cikla zdravljenja. Alfa razpolovna doba se je približala 4-5 dnevno in je bila primerljiva med cikli zdravljenja. Nizke ali nezaznavne koncentracije v serumu so bile dosežene približno 30 dni po vsakem ciklu zdravljenja.

Alemtuzumab je beljakovina, za katero je pričakovana presnovna pot razgradnja v majhne peptide in posamezne aminokisliline zaradi splošno porazdeljenih proteolitičnih encimov. Klasičnih študij biotransformacije niso izvedli.

Na podlagi razpoložljivih podatkov ne moremo sklepati na vpliv rase in spola na farmakokinetiko alemtuzumaba. Farmakokinetika alemtuzumaba pri RRMS ni bila preizkušena na bolnikih, starih 55 let in več.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in mutagenost

Študij za oceno kancerogenega ali mutagenega potenciala alemtuzumaba niso opravili.

Plodnost in razmnoževanje

Intravensko prejetje alemtuzumaba v odmerkih do 10 mg/kg/dan, ki so bili uporabljeni 5 zaporednih dni (vrednost AUC je bila 7,1-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem dnevnem odmerku), ni imelo vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja pri samcih transgenih miših huCD52. Število normalnih semenčic se je pomembno zmanjšalo (<10 %) v primerjavi s kontrolnimi živalmi, odstotek nenormalnih semenčic (z odstranjenimi glavicami ali brez njih) pa je bil pomembno povečan (do 3 %). Vendar te spremembe niso vplivale na plodnost, zato se štejejo za neškodljive.

Pri samicah miši, ki so intravensko prejemale alemtuzumab v odmerkih do 10 mg/kg/dan (vrednost AUC je bila 4,7-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem dnevnem odmerku) 5 zaporednih dni pred skupno naselitvijo s samci divjega tipa, je bilo povprečno število rumenih telesc in implantacijskih mest na žival pomembno manjše kot pri živalih, ki so prejemale vehikel. Pri brejih miših, ki so prejemale odmerke 10 mg/kg/dan, so opazili manjšo pridobivanje gestacijske teže v primerjavi z živalmi, ki so prejemale vehikel.

Študija reproduktivne toksičnosti pri brejih miših, ki so bile izpostavljene intravenskim odmerkom alemtuzumaba do 10 mg/kg/dan (vrednost AUC je bila 2,4-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku 12 mg/kg) 5 zaporednih dni med brejostjo, je pokazala pomembno povečanje števila samic z mrtvimi ali resorbiranimi vsemi konceptusi ter sočasno zmanjšanje števila samic z živimi plodovi. Pri odmerkih do 10 mg/kg/dan niso opazili malformacij ali sprememb zunanosti, mehkih tkiv ali skeleta.

Pri miših sta bila ugotovljena prehajanje skozi posteljico in možna farmakološka dejavnost alemtuzumaba med brejostjo in po kotitvi. V študijah na miših so ugotovili spremenjeno število limfocitov pri mladičih, izpostavljenih alemtuzumabu med brejostjo v odmerku 3 mg/kg/dan 5 zaporednih dni (vrednost AUC je bila 0,6-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku 12 mg/dan). Pri odmerkih alemtuzumaba do 10 mg/kg/dan ni bilo vpliva na kognitivni, telesni in spolni razvoj mladičev, ki so bili alemtuzumabu izpostavljeni med laktacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev fosfat dihidrat (E339)
dinatrijev edetat
kalijev klorid (E508)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
polisorbat 80 (E 433)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Koncentrat

3 leta

Redčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 8 ur pri 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo nemudoma uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje hrambe med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Do uporabe ne sme preteči več kot 8 ur, če je zdravilo hranjeno pri 2°C do 8 °C in zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Koncentrat

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo LEMTRADA je dobavljeno v brezbarvni, 2 ml stekleni viali z zamaškom iz butilne gume in aluminijevo zaporko s plastičnim poteznim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja: škatla z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebino vial morate pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev ali da ni spremenila barve. V primeru prisotnosti delcev ali spremembe barve koncentrata zdravila ne uporabite.

Viale pred uporabo ne pretresite.

Za intravensko uporabo, iz vial z aseptično tehniko povlecite 1,2 ml zdravila LEMTRADA v brizgo. Vbrizgajte v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopine glukoze (5 %) za infundiranje. Zdravila ne smete redčiti z drugimi topili. Vrečko je treba previdno obračati, da se raztopina premeša.

Potrebna je previdnost, da se zagotovi sterilnost pripravljene raztopine. Priporočljivo je, da se razredčeno zdravilo uporabi nemudoma. Vsaka viala je namenjena samo enkratni uporabi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/869/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. September 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 2. Julij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
NEMČIJA

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Velika Britanija

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi

in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se pred začetkom trženja s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovori o izobraževalnem programu za zdravstvene delavce in bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da imajo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo LEMTRADA, po dogovoru z nacionalnimi pristojnimi organi v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo LEMTRADA, pred in po začetku trženja dostop do posodobljenega izobraževalnega paketa za zdravnike, ki vsebuje naslednje elemente:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce
- Kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo
- Vodnik za bolnike
- Opozorilno kartico za bolnika

Vodnik za zdravstvene delavce vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. opis tveganj, povezanih z uporabo zdravila LEMTRADA, in sicer:
 - imunska trombocitopenična purpura (ITP);
 - nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo ;
 - bolezni ščitnice;
2. priporočila o zmanjšanju teh tveganj z ustreznim svetovanjem, spremljanjem in obravnavo bolnika;
3. poglavje „Pogosta vprašanja“.

Kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. seznam preiskav, ki jih je treba opraviti za izhodiščne presejalne preglede bolnika;
2. cepljenje, ki ga je treba zaključiti 6 tednov pred zdravljenjem;
3. pregledi glede premedikacije, splošnega zdravja ter nosečnosti in kontracepcije tik pred zdravljenjem;
4. spremljanje med zdravljenjem in 4 leta po zadnjem zdravljenju;
5. posebna navedba o tem, da je bil bolnik obveščen o tveganjih resnih avtoimunskih boleznih, okužb in malignih boleznih in ukrepih za njihovo omejevanje ter da jih razume.

Vodnik za bolnike vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. opis tveganj, povezanih z uporabo zdravila LEMTRADA, in sicer:
 - imunska trombocitopenična purpura (ITP);
 - nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo;
 - bolezni ščitnice;

- resne okužbe;
2. opis znakov in simptomov tveganj avtoimunskih bolezni;
 3. opis najustrežnejših ukrepov, če se pojavijo znaki in simptomi teh tveganj (npr. kako kontaktirati svoje zdravnike);
 4. priporočila za načrtovanje spremljanja.

Opozorilna kartica za bolnika vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, tudi v nujnih primerih, da je bil bolnik zdravljen z zdravilom LEMTRADA;
2. zdravljenje z zdravilom LEMTRADA lahko poveča tveganje za:
 - imunsko trombocitopenično purpuro (ITP);
 - nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo;
 - bolezni ščitnice;
 - resne okužbe.
3. kontaktni podatki zdravnika, ki predpisuje zdravilo LEMTRADA.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA/PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
alemtuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 12 mg alemtuzumaba v 1,2 ml (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

E339, dinatrijev edetat , E508, E340, E433, natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

12 mg/1,2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

Uporabite v 8 urah po redčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte ali stresajte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL
ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/869/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA VIALI**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

LEMTRADA 12 mg sterilni koncentrat
alemtuzumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

LEMTRADA 12 mg koncentrat za raztopino za infundiranje alemtuzumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LEMTRADA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA
3. Kako se daje zdravilo LEMTRADA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LEMTRADA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LEMTRADA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo LEMTRADA vsebuje zdravilno učinkovino alemtuzumab, ki se uporablja za zdravljenje oblike multiple skleroze (MS) pri odraslih bolnikih, ki ji pravimo recidivno-remitentna multipla skleroza (RRMS). Zdravilo LEMTRADA ne ozdravi MS, vendar lahko zmanjša število recidivov MS. Pripomore tudi k upočasnitvi ali izginotju določenih znakov in simptomov MS. V kliničnih študijah so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom LEMTRADA, manj recidivov in manjšo verjetnost poslabšanja njihove prizadetosti v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z beta-interferonom, injiciranim večkrat na teden.

Kaj je multipla skleroza?

MS je avtoimunska bolezen, ki prizadane osrednji živčni sistem (možgane in hrbtenjačo). Pri MS vaš imunski sistem zmotno napada zaščitno ovojnico (mielin) okoli živčnih vlaken in povzroči vnetje. Pojav, ko vnetje povzroči simptome, običajno imenujemo „napad“ ali „recidiv“. Pri bolnikih z RRMS recidivom sledijo obdobja okrevanja.

Simptomi, ki se pojavijo, so odvisni od dela osrednjega živčnega sistema, ki je prizadet. Poškodbe živcev zaradi vnetja so lahko odpravljljive, vendar se z napredovanjem boleznih poškodbe lahko kopičijo in postanejo trajne.

Kako zdravilo LEMTRADA deluje

Zdravilo LEMTRADA uravnava vaš imunski sistem in omejuje napade na živčni sistem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA

Ne uporabljajte zdravila LEMTRADA:

- če ste alergični na alemtuzumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste okuženi z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV);
- če imate resno okužbo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila LEMTRADA se posvetujte s svojim zdravnikom. Po postopku zdravljenja z zdravilom LEMTRADA je pri vas lahko povečano tveganje za pojav drugih avtoimunskih boleznih ali resnih okužb. Pomembno je, da razumete ta tveganja in načine spremljanja njihove prisotnosti. Prejeli boste

bolnikovo kartico in vodnik za bolnike z dodatnimi informacijami. Pomembno je, da med zdravljenjem in še štiri leta po zadnji infuziji zdravila LEMTRADA pri sebi hranite opozorilno kartico bolnika, ker se lahko neželeni učinki pojavijo več let po zdravljenju. Če se boste zdravili, tudi če ne zaradi MS, zdravniku pokažite opozorilno kartico za bolnika.

Preden se začnete zdraviti z zdravilom LEMTRADA, bodo pri vas opravili krvne preiskave. Te preiskave bodo pokazale, ali smete jemati zdravilo LEMTRADA. Vaš zdravnik se bo želel tudi prepričati, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA nimate določenih bolezni ali motenj.

- **Avtoimunske bolezni**

Zdravljenje z zdravilom LEMTRADA lahko poveča vaše tveganje za avtoimunske bolezni. To so bolezni, pri katerih imunski sistem zmotno napade vaše telo. V nadaljevanju sledijo informacije o določenih boleznih, ki so jih ugotovili pri bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni z zdravilom LEMTRADA.

Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več let po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. Zato so potrebne preiskave krvi in urina še štiri leta po zadnji infuziji. Preiskave so potrebne tudi, če se počutite dobro in so simptomi MS obvladani. Poleg tega morate biti na nekatere znake in simptome pozorni sami. Podrobnosti o znakih in simptomih, preiskavah in vaših ukrepih najdete v poglavju 4 – *avtoimunske bolezni*.

Več koristnih informacij o teh avtoimunskih boleznih (in preiskavah zanje) najdete v **vodniku za bolnike, ki jemljejo zdravilo LEMTRADA**.

- **Imunska trombocitopenična purpura (ITP)**

Pogosto se je pri bolnikih pojavila **motnja krvavitve**, ki jo je povzročilo nizko število krvnih ploščic in jo imenujemo imunska trombocitopenična purpura (ITP). To bolezen je treba prepoznati in zdraviti čim prej, saj so lahko njeni učinki **resni ali celo smrtno nevarni**. Znaki in simptomi ITP so opisani v poglavju 4.

- **Bolezen ledvic (kot je bolezen zaradi prisotnih protiteles proti glomerulni bazalni membrani – »anti-GBM bolezen«)**

V redkih primerih so se pri bolnikih pojavile z avtoimunostjo povezane **ledvične** težave, kot je anti-GBM bolezen. Znaki in simptomi bolezni ledvic so opisani v poglavju 4. Če ni zdravljenja, lahko povzroči ledvično odpoved z dializo ali presaditvijo in lahko vodi v smrt.

- **Bolezni ščitnice**

Zelo pogosto se je pri bolnikih pojavila avtoimunska bolezen **ščitnice**, ki vpliva na sposobnost nastajanja ali uravnavanja hormonov, ki so pomembni za presnovo.

Zdravilo LEMTRADA lahko povzroči različne vrste bolezni ščitnice, vključno s:

- **čezmerno aktivno ščitnico** (hipertiroidizem), ko v ščitnici nastaja preveč hormona
- **premalo aktivno ščitnico** (hipotiroidizem), ko v ščitnici nastaja premalo hormona.

Znaki in simptomi bolezni ščitnice so opisani v poglavju 4.

Če se pri vas pojavi bolezen ščitnice, je v večini primerov potrebno zdravljenje z zdravili za obvladovanje bolezni ščitnice do konca življenja, v nekaterih primerih pa je treba ščitnico odstraniti.

Zelo pomembno je, da se bolezen ščitnice pravilno zdravi, zlasti če zanosite po uporabi zdravila LEMTRADA. Nezdravljena bolezen ščitnice lahko škoduje nerojenemu otroku ali otroku po rojstvu.

- **Druge avtoimunske bolezni**

Občasno so se pri bolnikih pojavile avtoimunske bolezni, ki prizadanejo **rdeče in bele krvničke**. Te je možno določiti s pomočjo krvnih preiskav, ki jih boste redno opravljali po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. Zdravnik vam bo povedal, če se bo pri vas pojavila katera od teh bolezni, in vam svetoval glede ustreznih postopkov za zdravljenje.

- **Z infuzijo povezane reakcije**

Pri večini bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, se neželeni učinki pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji. Vaš zdravnik bo poskušal zmanjšati z infuzijo povezane reakcije tako, da vam bo dal drugo zdravilo ali zdravila (glejte poglavje 4 – *Z infuzijo povezane reakcije*).

- **Okužbe**

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, je večje tveganje za **resne okužbe** (glejte poglavje 4 – *Okužbe*). Na splošno se lahko okužbe zdravijo s standardnimi zdravili.

Da se zmanjša verjetnost okužbe, bo vaš zdravnik preveril, ali morda katero drugo zdravilo, ki ga jemljete, vpliva na vaš imunski sistem. Zato **je pomembno, da zdravniku navedete vsa zdravila, ki jih jemljete**.

Povejte svojemu zdravniku, če imate resno okužbo pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA, **saj mora vaš zdravnik odložiti zdravljenje, dokler okužba ni pozdravljena**.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, imajo večje tveganje za razvoj herpesne okužbe (npr. **herpes na ustnicah**). Na splošno velja, da je pri bolnikih, ki so imeli herpesno okužbo, tveganje za razvoj ponovne okužbe večje. Obstaja tudi možnost, da se herpesna okužba pojavi prvič. Priporočljivo je, da vam zdravnik za zmanjševanje možnosti za razvoj herpesne okužbe predpiše zdravilo, ki ga morate jemati tiste dni, ko se zdravite z zdravilom LEMTRADA, in še en mesec po zdravljenju.

Možne so tudi okužbe, ki privedejo do **nenormalnosti materničnega vratu**. Zato je priporočljivo, da vse ženske opravljajo letne presejalne preglede, kot je bris materničnega vratu. Zdravnik vam bo pojasnil, katere preiskave je treba opraviti pri vas.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom LEMTRADA, so poročali o okužbah z virusom, imenovanim **citomegalovirus**. Večina primerov se je pojavila v dveh mesecih po odmerku alemtuzumaba. Če imate simptome okužbe, na primer povišano telesno temperaturo ali otekle bezgavke, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, imajo večje tveganje za razvoj **okužbe z listerijo** (bakterijska okužba, do katere pride z uživanjem okužene hrane). Okužba z listerijo lahko povzroči hudo bolezen, vključno z meningitisom, vendar jo je mogoče zdraviti z ustreznimi zdravili. Da zmanjšate to tveganje, se dva tedna pred zdravljenjem, med zdravljenjem ali vsaj mesec dni po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA izogibajte uživanju nekuhanega ali premalo kuhanega mesa, mehkim sirom in izdelkom iz nepasteriziranega mleka.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, je bil opisan pnevmonitis (vnetje pljučnega tkiva). Večina primerov se je pojavila v prvem mesecu po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. O simptomih, kot so težko dihanje, kašelj, piskajoče dihanje, bolečina ali tiščanje v prsih ali izkašljevanje krvi, morate obvestiti zdravnika, kajti lahko so posledica pnevmonitisa.

Če živite v področju, kjer je pogosta **tuberkuloza**, je pri vas lahko prisotno večje tveganje za tuberkulozo. Vaš zdravnik bo uredil presejalno preiskavo za tuberkulozo.

Če ste nosilec **virusa hepatitisa B ali C** (ki prizadeneta jetra), je potrebna dodatna previdnost pred zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA, saj ni znano, ali lahko zdravljenje privede do aktivacije okužbe z virusom hepatitisa, ki bi posledično poškodovala jetra.

- **Vnetje žolčnika**

Zdravilo LEMTRADA lahko poveča možnosti za vnetje žolčnika. To je lahko resno zdravstveno stanje, ki lahko ogrozi življenje. Zdravniku morate poročati, če imate znake, kot so bolečine ali nelagodje v želodcu, zvišana telesna temperatura, slabost ali bruhanje.

- **Predhodno postavljena diagnoza raka**

Če ste bili v preteklosti diagnosticirani z rakom, o tem obvestite svojega zdravnika.

- **Cepiva**

Ni znano, ali zdravilo LEMTRADA vpliva na vaš odziv na cepivo. Če niste prejeli vseh obveznih cepiv, bo vaš zdravnik presodil, ali se morate pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA cepiti. Predvsem se bo osredotočil na cepljenje proti noricam (vodenim kozam), če jih še niste imeli. Vsa cepiva boste morali prejeti vsaj šest tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

Če ste pred kratkim prejeli zdravilo LEMTRADA, NE SMETE prejeti določenih vrst cepiv (**živa virusna cepiva**).

Otroci in mladostniki

Zdravilo LEMTRADA ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj ni bilo preučeno pri bolnikih z MS, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo LEMTRADA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko jemali katero koli zdravilo (vključno s cepivi ali zdravili rastlinskega izvora).

Poleg zdravila LEMTRADA lahko tudi druga zdravila (za zdravljenje MS ali drugih bolezni) vplivajo na vaš imunski sistem in posledično vašo sposobnost obrambe pred okužbami. Če jemljete kakšno takšno zdravilo, vam bo zdravnik morda naročil prekinitev jemanja tega zdravila pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med vsakim postopkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in še štiri mesece po vsakem postopku zdravljenja.

Če zanosite po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA in se med nosečnostjo pojavi bolezen ščitnice, je potrebna posebna previdnost. Bolezni ščitnice so lahko škodljive za otroka (glejte poglavje 2 *Opozorila in previdnostni ukrepi – avtoimunske bolezni*).

Dojenje

Ni znano, ali se lahko zdravilo LEMTRADA z materinim mlekom prenese v dojenčka, vendar je to možno. Priporočljivo je, da med nobenim postopkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in še štiri mesece po vsakem postopku zdravljenja ne dojite. Vendar ima materino mleko lahko koristne učinke (ki lahko zaščitijo otroka pred okužbami), zato se posvetujte z zdravnikom, če nameravate svojega otroka dojiti. Zdravnik/zdravnica vam bo svetoval(a) o najboljši izbiri za vas in vašega otroka.

Plodnost

Zdravilo LEMTRADA imate lahko v svojem telesu med postopkom zdravljenja in še štiri mesece po njem. Ni znano, ali ima zdravilo LEMTRADA v tem obdobju učinek na plodnost. Posvetujte se z zdravnikom, če načrtujete zanositev. Ni dokazov, da bi zdravilo LEMTRADA vplivalo na moško plodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri veliko bolnikih se med zdravljenjem ali v 24 urah po infuziji zdravila LEMTRADA pojavijo neželeni učinki. Zaradi nekaterih, na primer omotice, lahko upravljanje vozil in strojev postane nevarno. Če zdravilo na vas deluje na tak način, prekinite te dejavnosti, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo LEMTRADA vsebuje kalij in natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol **kalija** (39 mg) na infuzijo, kar v bistvu pomeni „brez kalija“. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol **natrija** (23 mg) na infuzijo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako se daje zdravilo LEMTRADA

Zdravnik vam bo pojasnil, kako se daje zdravilo LEMTRADA. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Začetno zdravljenje bo zajemalo eno infuzijo na dan 5 dni (1. postopek) in eno infuzijo na dan 3 dni eno leto kasneje (2. postopek).

Med obema postopkoma se ne boste zdravili z zdravilom LEMTRADA. Dva postopka zdravljenja lahko zmanjšata aktivnost MS za do 6 let.

Nekateri bolniki lahko dobijo en ali dva dodatna cikla zdravljenja s po eno infuzijo na dan 3 dni zapored, če imajo po uvodnih dveh ciklih simptome ali znake MS. Dodatne cikle zdravljenja se daje dvanajst mesecev ali več po predhodnem zdravljenju.

Največji dnevni odmerek je ena infuzija.

Zdravilo LEMTRADA se daje kot infuzija v veno. Ena infuzija traja približno štiri ure. Spremljanje neželenih učinkov in redne preiskave je treba nadaljevati še štiri leta po zadnji infuziji.

Za boljše razumevanje trajanja učinkov zdravljenja in dolžine zahtevanega sledenja glejte spodnjo shemo.



Sledenje po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA

Ko prejmete zdravilo LEMTRADA, boste morali opraviti običajne preiskave, da se zagotovita hitra diagnostika in zdravljenje možnih neželenih učinkov. Te preiskave boste opravljali še štiri leta po vaši zadnji infuziji. Opisane so v poglavju 4 – *Najpomembnejši neželeni učinki*.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila LEMTRADA, kot bi smeli

Pri bolnikih, ki so nenamerno prejeli preveč zdravila LEMTRADA v eni infuziji, so se pojavile resne reakcije, kot so glavobol, izpuščaj, nizek krvni tlak ali pospešeno bitje srca. Odmerki, ki so večji od priporočenih, lahko privedejo do resnejših ali dalj časa trajajočih z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4) ali močnejšega učinka na imunski sistem. Zdravljenje obsega prekinitev uporabe zdravila LEMTRADA in zdravljenje simptomov.

Če ste pozabili vzeti zdravilo LEMTRADA

Ni verjetno, da bi pozabili vzeti odmerek, saj vam ga odmeri zdravstveni delavec. Vendar si zapomnite, da pozabljenega odmerka ne smete vzeti na isti dan, kot naj bi vzeli predhodno planiran odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najpomembnejši resni neželeni učinki so avtoimunske bolezni, ki so opisane v poglavju 2 in obsegajo:

- **ITP (motnja strjevanja krvi)** (pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): lahko se pokaže kot majhne razpršene rdeče, rožnate ali vijolične pike na koži; nagnjenost k pojavljanju podplutb; krvavitev iz ureznine, ki jo je težje ustaviti; menstrualna krvavitev, ki je močnejša, daljša ali pogostejša kot običajno; krvavitev med menstruacijami; krvavitev iz dlesni ali nosu, ki se še ni pojavila ali traja dlje kot običajno; ali izkašljevanje krvi.
- **bolezni ledvic** (redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): lahko se pokažejo kot kri v urinu (urin je rdeče barve ali barve čaja) ali kot otekanje nog ali stopal. Lahko pride tudi do poškodbe pljuč, kar se kaže kot izkašljevanje krvi.

Če opazite katerega od teh znakov ali simptomov krvavitve ali bolezni ledvic, nemudoma pokličite svojega zdravnika in mu navedite simptome. Če ne morete govoriti s svojim zdravnikom, morate poiskati nujno zdravniško oskrbo.

- **bolezni ščitnice** (zelo pogosti – pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): lahko se pokažejo kot čezmerno potenje; nepojasnjena izguba ali pridobivanje telesne mase; otekanje oči; živčnost; hitro bitje srca; mrazenje; stopnjevanje utrujenosti; ali nov pojav zapeke.
- **bolezni rdečih in belih krvničk** (občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), ki se določijo na podlagi krvnih preiskav.

Vsi ti resni neželeni učinki lahko nastopijo več let po prejemu zdravila LEMTRADA. **Če opazite katerega od teh znakov ali simptomov, nemudoma pokličite svojega zdravnika in jih navedite.** Redno boste opravljali preiskave krvi in urina, da se zagotovi **hitro zdravljenje**, če se pri vas pojavi katera od omenjenih bolezni.

Povzetek preiskav, ki jih boste potrebovali zaradi avtoimunskih bolezni:

Preiskava	Kdaj?	Kako dolgo?
krvna preiskava (za določitev vseh pomembnih resnih neželenih učinkov, ki so navedeni zgoraj)	pred začetkom zdravljenja in vsak mesec po zdravljenju	štiri leta po zadnji infuziji zdravila LEMTRADA
urinska preiskava (dodatna preiskava za določitev bolezni ledvic)	pred začetkom zdravljenja in vsak mesec po zdravljenju	štiri leta po zadnji infuziji zdravila LEMTRADA

Če boste po tem času imeli simptome ITP, bolezni ledvic ali ščitnice, bo zdravnik opravil dodatne preiskave. Kot je določeno v vašem vodniku za bolnike, bodite tudi po štirih letih še naprej pozorni na znake in simptome stranskih učinkov ter še naprej s seboj nosite opozorilno kartico za bolnika.

Pomemben neželeni učinek je tudi **povečano tveganje okužb** (podatki o pogostosti okužb pri bolnikih so v nadaljevanju). V večini primerov so okužbe blage, vendar se lahko pojavijo tudi **resne okužbe**.

Če opazite katerega od navedenih znakov okužbe, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

- zvišana telesna temperatura in/ali mrzlica
- otekle bezgavke

Zaradi zmanjšanja tveganja nekaterih okužb bo vaš zdravnik presodil, ali morate prejeti cepivo proti noricam in/ali druga cepiva, za katera bo menil, da so pomembna za vas (glejte poglavje 2: *Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA – cepiva*). Zdravnik vam lahko predpiše tudi zdravilo za herpes na ustnicah (glejte poglavje 2: *Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA – okužbe*).

Najpogostejši neželeni učinki so z infuzijo povezane reakcije (njihova pogostnost je navedena v nadaljevanju), ki se lahko pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji. V večini primerov so reakcije blage, vendar se lahko pojavijo tudi resne reakcije. Občasno se lahko pojavijo alergijske reakcije.

Vaš zdravnik bo poskušal zmanjšati z infuzijo povezane reakcije tako, da vam bo dal zdravilo (kortikosteroide) pred vsako od prvih treh infuzij v postopku zdravljenja z zdravilom LEMTRADA. Za omejevanje teh reakcij se lahko pred infuzijo ali ob pojavu simptomov dajejo tudi druga zdravila. Poleg tega vas bodo spremljali med infuzijo in še dve uri po njej. V primeru resnih reakcij vam lahko infuzijo upočasnijo ali celo prekinajo.

Za več informacij o teh dogodkih glejte **vodnik za bolnike, ki jemljejo zdravilo LEMTRADA**.

Pojavijo se lahko naslednji **neželeni učinki**:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- **Z infuzijo povezane reakcije**, ki se lahko pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji: spremembe srčnega ritma, glavobol, izpuščaji, izpuščaji po celem telesu, zvišana telesna temperatura, koprivnica, mrazenje, srbenje, pordelost obraza in vratu, utrujenost, slabost
- **Okužbe**: okužbe dihal, kot je prehlad ali okužba sinusov, okužbe sečil, okužbe s herpes virusom
- Znižanje števila belih krvničk (limfocitov, levkocitov)
- Bolezni ščitnice, kot so prekomerno ali nezadostno delovanje ščitnice

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **Z infuzijo povezane reakcije**, ki se lahko pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji: slaba prebava, nelagodni občutki v prsnem košu, bolečine, omotica, spremenjeno okušanje, nespečnost, oteženo dihanje ali zasoplost, nizek krvni tlak, bolečina na mestu infundiranja
- **Okužbe**: kašelj, okužba ušesa, gripi podobna bolezen, bronhitis, pljučnica, kandidoza v ustih ali nožnici, pasovec (herpes zoster), herpes na ustnicah, otekle ali povečane bezgavke, gripa, vključno z okužbami s pasovcem (herpes zostrom), okužba zoba
- povečanje števila belih krvnih celic, kot so nevtrofilci, eozinofilci (različne vrste belih krvnih celic), anemija, zmanjšanje odstotka rdečih krvničk, hiter nastanek ali pretirane modrice ali krvavitve, otekanje bezgavk
- pretiran imunski odziv
- bolečina v hrbtu, vratu ali v rokah ali nogah, mišične bolečine, mišični krči, bolečine v sklepih, bolečine v ustih ali žrelu
- vnetje ust/dlesni/jezika
- splošno nelagodje, šibkost, bruhanje, driska, trebušne bolečine, gastroenteritis, kolcanje
- nenormalni rezultati preiskav jeter
- zgaga
- nenormalni rezultati preiskav: kri ali beljakovine v urinu, upočasnjeno bitje srca, nepravilno ali nenormalno bitje srca, visok krvni tlak, poslabšanje ledvične funkcije, bele krvničke v urinu
- udarnina
- recidiv MS
- tresavica, izguba čutov, pekoč občutek ali ščemenje
- avtoimuno čezmerno ali premalo delovanje ščitnice, ščitnična protitelesa ali golšavost (otekanje ščitnice v vratu)
- otekanje rok in/ali nog
- težave z vidom, vnetje očesnih veznic (konjunktivitis), bolezen oči, povezana z boleznijo ščitnice
- občutek vrtenja ali izguba ravnotežja, migrena
- občutek tesnobe, depresija
- nenormalno močna, dolga ali neredna menstrualna krvavitve
- akne, pordelost kože, čezmerno potenje, razbarvanje kože, spremembe na koži (kožne lezije), vnetje kože (dermatitis)
- krvavitve iz nosu, podplutbe
- izguba las

- astma
- bolečine v mišicah in kosteh, bolečine v mišicah v predelu prsnega koša

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- Okužbe: trebušna gripa, vnetje dlesni, glivice na nohtih, vnetje mandljev (tonzil), akutno vnetje sinusov, bakterijska okužba kože, pljučnica (pnevmonitis), okužba s citomegalovirusom
- glivična okužba stopala
- nenormalen rezultat brisa nožnice
- povečana občutljivost, senzorične motnje, kot so otrplost, mravljinčenje in bolečina, tenzijski glavobol
- dvojni vid
- bolečine v ušesu
- oteženo požiranje, draženje grla, produktivni kašelj
- zmanjšana telesna masa, povečanje telesne mase, zmanjšanje eritrocitov, zvišanje glukoze v krvi, povečanje velikosti rdečih krvnih celic
- zapeka, refluks želodčne kisline, suha usta
- rektalna krvavitev
- krvavitev iz dlesni
- zmanjšan apetit
- mehurji, nočno potenje, otekanje obraza, ekcemtogost, nelagodje rok in nog,
- ledvični kamni, izločanje ketonskih teles v urinu, bolezn ledvic
- zmanjšan/šibek imunski sistem
- tuberkuloza
- vnetje žolčnika z ali brez žolčnih kamnov
- bradavice

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- listerioza/listerijski meningitis (vnetje možganskih ovojnic)

Opozorilno kartico za bolnika in to navodilo za uporabo pokažite vsem zdravnikom, ki vas zdravijo, ne le svojemu nevrologu.

Te informacije so tudi v opozorilni kartici za bolnika in vodniku za bolnike, ki ste ju prejeli od zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila LEMTRADA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Priporočljivo je, da se zdravilo uporabi nemudoma po redčenju zaradi možnosti mikrobnega onesnaženja. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje hrambe pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar hramba ne sme trajati več kot 8 ur pri 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LEMTRADA

Zdravilna učinkovina je alemtuzumab.

Ena viala vsebuje 12 mg alemtuzumaba v 1,2 ml.

Druge sestavine zdravila so:

- dinatrijev fosfat dihidrat (E339)
- dinatrijev edetat
- kalijev klorid (E508)
- kalijev dihidrogenfosfat (E340)
- polisorbit 80 (E433)
- natrijev klorid
- voda za injekcije

Izgled zdravila LEMTRADA in vsebina pakiranja

Zdravilo LEMTRADA je bister, brezbarven do rahlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) v stekleni viali z zamaškom.

V vsaki škatli je ena viala.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgija

Izdelovalec

Genzyme Ltd.,
37 Hollands Road,
Haverhill,
Suffolk CB9 8PU,
Velika Britanija.

Genzyme Ireland Limited,
IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford,
Irska.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd

Tel: +420 233086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi Belgium
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 6003 400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

V pomoč pri izobraževanju bolnikov o možnih neželenih učinkih in ukrepih v primeru pojava določenih neželenih učinkov je na voljo naslednje gradivo za zmanjšanje tveganja:

Tel: +356 21493022

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0) 845 372 7101

- 1 Opozorilna kartica za bolnika: ki jo bolnik pokaže drugim zdravstvenim delavcem, da jih opozori, da se zdravi z zdravilom LEMTRADA
- 2 Vodnik za bolnike: z dodatnimi informacijami o avtoimunskih reakcijah in okužbah ter drugimi informacijami.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Informacije o zmanjšanju tveganja – avtoimunske bolezni

- Izjemno pomembno je, da bolnik razume obveznost glede rednih preiskav (še štiri leta po zadnji infuziji), čeprav je asimptomatičen in je MS dobro obvladana.
- Redno spremljanje načrtujte in uredite skupaj z bolnikom.
- Če bolnik ne sodeluje, mu je morda treba dodatno svetovati glede tveganja zaradi izpuščenih preiskav.
- Rezultate preiskav morate spremljati in biti pozorni na simptome neželenih učinkov.
- Opozorilno kartico za bolnika in vodnik za bolnike, ki jemljejo zdravilo LEMTRADA, pregledajte skupaj z bolnikom. Bolnika opomnite, naj bo pozoren na simptome, povezane z avtoimunskimi boleznimi, ter naj poišče zdravniško pomoč, če je negotov.

Na voljo so tudi izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce:

- vodnik o zdravilu LEMTRADA za zdravstvene delavce,
- modul usposabljanja za zdravilo LEMTRADA,
- kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo LEMTRADA.

Za več informacij preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila (na voljo na zgoraj omenjeni spletni strani agencije EMA).

Informacije o pripravah za dajanje zdravila LEMTRADA in spremljanju bolnika

- Bolnike je treba premedicirati s kortikosteroidi tik pred infuzijo zdravila LEMTRADA prve tri dni vsakega postopka zdravljenja. Poleg tega pride v poštev tudi premedikacija z antihistaminiki in/ali antipiretiki pred dajanjem zdravila LEMTRADA.
- Med zdravljenjem in še en mesec po njem je treba vsem bolnikom dajati peroralna zdravila proti herpesu. V kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli 200 mg aciklovirja dvakrat na dan ali enakovredno zdravilo.
- Opravite vse preiskave in presejanja v izhodišču, kot so opisana v poglavju 4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Vsebine vial morate pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev ali da ni spremenila barve. V primeru prisotnosti delcev ali spremembe barve koncentrata zdravila ne uporabite.
VIALE PRED UPORABO NE PRETRESITE.

- Z aseptičnimi tehnikami povlecite 1,2 ml zdravila LEMTRADA iz vial in ga vbrizgajte v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopine glukoze (5 %) za infundiranje. Vrečko je treba previdno obračati, da se raztopina premeša. Potrebna je previdnost, da se zagotovi sterilnost pripravljene raztopine.
- Infuzijska raztopina zdravila LEMTRADA se daje intravensko v obdobju približno štirih ur.
- Druga zdravila se ne smejo dodajati infuziji zdravila LEMTRADA ali sočasno infundirati po isti intravenski liniji.
- Priporočljivo je, da zdravilo uporabite nemudoma po redčenju zaradi možnosti mikrobne kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje hrambe pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar hramba ne sme trajati več kot 8 ur pri 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.
- Upoštevajte postopke pravilnega ravnanja in odstranjevanja. Razlito zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Po infundiranju zdravila je treba bolnika še dve uri opazovati zaradi z infuzijo povezanih reakcij. Po potrebi uvedite simptomatično zdravljenje – glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Bolnik naj opravlja preiskave za avtoimunske bolezni vsak mesec še štiri leta po zadnji infuziji. Za več informacij preberite vodnik o zdravilu LEMTRADA za zdravstvene delavce ali preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na zgoraj omenjeni spletni strani agencije EMA.